Investigaciones histológicas

é histopatológicas

sobre la glándula pineal humana

POR

N. ACHÚCARRO Y J. M. SACRISTÁN

Extraido del 1.°, 2.° y 3.^{er} fascículos, tomo X, Junio 1912, de los "Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas de la Universidad de Madrid„

MADRID
IMPRENTA Y LIBRERÍA DE NICOLÁS MOYA
Garcilaso, 6, y Carretas, 8.

1912



Investigaciones histológicas é histopatológicas sobre la glándula pineal humana

POR

N. ACHÚCARRO y J. M. SACRISTÁN

La glándula pineal ha sido objeto de estudio sistemático en numerosos trabajos anatómicos, algunos de los cuales datan de antiguo y únicamente en los tiempos actuales se ha despertado en los fisiológos, patólogos y clínicos un vivo interés para investigar las funciones, los trastornos y las enfermedades de este órgano. Realmente, los esfuerzos hechos en este sentido no han obtenido resultados precisos y definitivos, y si bien se ha llegado á bosquejar algún síndrome clínico, debido á alteraciones de la función de la glándula pineal, como la *macrogenitosomia precoz* de Pellizzi (1), puede, sin embargo, decirse que, los conocimientos sólidamente establecidos acerca de la función de la epífisis, son poquísimos, y que toda investigación con tendencias fisiológicas sería justificadísima por la ignorancia existente en el asunto.

El tema de la anatomía histológica del órgano no debe, sin embargo, abandonarse; tan trillado en apariencia, no se muestra agotado en el curso de nuestras investigaciones, puesto que además de comprobar lo existente, hemos logrado añadir algún dato nuevo.

Además, debemos hacer notar que, algunos datos histológicos estimados fácil y negligentemente por los autores en el sentido de expresiones de la naturaleza glandular de la epifisis, en nuestras investigaciones aparecen como modificaciones patológicas y regresivas. Las bolas de Dimitrowa, por ejemplo, interpretadas por los autores como una manifestación secretoria no tienen, según nuestro modo de pensar, esta significación. Son manifestaciones de regresión, y se encuentran, además, en las células nerviosas y en las neuróglicas del cerebro las circunstancias patológicas. Bien sabido es cuán fácilmente las opiniones admitidas como probables ó hipotéticas, al considerar un órgano desde un punto de vista, por ejemplo, el fisiológico, condicionan, al estudiar el órgano histológicamente, la interpretación de estructuras no conocidas hasta entonces. Debemos, sin embargo, no admitir este modo de pensar y tratar de des-

prender de las descripciones histológicas esas interpretaciones mal seguras y que quizás pudieran servir de falso apoyo á los clínicos y fisiólogos para sustento de sus teorías.

Queda, pues, mucho por hacer en el estudio histológico de la glándula pineal. En esta nota haremos mención únicamente de algunos datos, á nuestro juicio interesantes.

Los trabajos más antiguos sobre la glándula, así como la bibliografía sobre este asunto, se hallan descritos detalladamente en las monografías de Dimitrowa (2), Studnicka (3) y Cutore (4). Nosotros nos limitaremos á dar cuenta brevemente de las publicaciones más importantes, histológicas é histopatológicas que han aparecido desde la mitad del siglo XIX.

La monografía de Bizzozero (5) merece especial mención entre los trabajos de Kölliker, Faivre, Klarke, Stieda y Krause. Bizzozero describió en la epífisis humana dos clases de células, unas llamadas por él de *primera clase*, alargadas ó redondeadas, con un núcleo oval grande, de escaso protoplasma y provistas de dos ó más prolongaciones, las cuales forman, al entrelazarse con las de las células vecinas, una fina trama; otras, denominadas de *segunda clase*, de forma más alargada, con denso protoplasma lleno de granos de pigmento y con prolongaciones más finas y delicadas que las anteriores. Considera á las primeras de naturaleza nerviosa y á las segundas de naturaleza conectiva. Las células del feto se diferencian de las del adulto en la falta de prolongaciones de las células de primera clase y en la pequeñez del tamaño de las de la clase segunda.

Meynert (6) considera á la glándula pineal como un ganglio nervioso, con células grandes y pequeñas, semejantes á las de los ganglios cerebrales.

Hagemann (7) y Henle (8) señalan la existencia de elementos bipolares y multipolares continuados con fibras de mielina. Con el nombre de fusiformes y redondas admite el primero de estos autores las células de Bizzozero. Henle, además, considera á la epífisis como un ganglio linfático con dos clases de células contenidas en el parénquima, unas redondas semejantes á corpúsculos linfáticos ó á glóbulos blancos y otras angulosas y provistas de puntas.

Cionini (9), mediante el método de Golgi, observó unas células pequeñas, ovales ó redondeadas, con numerosas prolongaciones, terminando en los vasos por expansiones infundibuliformes. La ausencia de una prolongación con carácter de cilindro-eje, le inclinó á considerarlas de naturaleza neuróglica.

Weigert (10) confirmó los resultados de Cionini, negados por otros autores, auxiliándose de su conocido método para la neuroglia. Observó

en sus preparaciones una mancha azul, constituída por un entrecruzamiento complicado de fibras neuróglicas, del cual partían fascículos delgados y compactos, que penetraban entre las células glandulares.

Cajal (11) impregnó en el conejo los elementos de Henle y Hagemann, los cuales describe así: «Poseen un cuerpo pequeño, esferoidal ó algo esquinado, y dos ó cuatro prolongaciones de longitud variable, ora indivisas, ora bifurcadas, las cuales se terminan, por lo común, mediante un grumo ó un asa protoplasmática redondeada. Todas estas expansiones son cortas, semejando algo á las protoplasmáticas de las células nerviosas. Cilindros-ejes no hemos podido hallar. Ignoramos cuál sea la naturaleza de estas células, que acaso sean homólogas de los corpúsculos nerviosos intersticiales de las glándulas». Hace notar, además, la importancia de las fibras nerviosas descritas por Henle, continuación de los filetes simpáticos perivasculares de la tela coroidea, que, según Cajal, forman un riquísimo plexo, quizás el más potente de todo el sistema glandular, de fibras muy robustas, numerosísimas y procedentes de los vasos de la tela coroidea, representan expansiones del ganglio cervical superior del gran simpático. El pujante desarrollo de este plexo simpático, autoriza á Cajal á considerar la epífisis como *una glándula vascular sanguínea*.

Dimitrowa (2), en una extensa monografía sobre la glándula pineal de varios mamíferos y del hombre, cree que la glándula pineal se halla esencialmente constituída de células y fibras neuróglicas. Las células encierran granos ó bolas, que ocupan, ya el protoplasma, ya el núcleo. La existencia de estos granos, aun ignorando su significación, sería suficiente para caracterizar como glandular un elemento; de modo, pues, que las células pineales, según el modo de ver de Dimitrowa, son glandulares en primer lugar. Comprueba la presencia de fibras musculares estriadas en la epífisis del *Bos taurus*, descritos primeramente por su maestro Nicolas.

Recientemente, Constantini (12), en la glándula de algunos mamíferos, describe unas células que contienen en su citoplasma unos granos finos, acidófilos coloreables con el método de Altmann. Observó además otras células que contienen granulaciones basiófilas y que se asemejan á las Mastzellen.

Galasescu y Urechia (13) han descrito en torno de los vasos unas células cuyo núcleo se tiñe intensamente por los colores ácidos, y de semejanza morfológica á las células acidófilas de las glándulas paratiroides. Para los autores son de gran importancia, en el sentido de que representan una secreción interna.

Sarteschi (14), además de describir el tejido conectivo y las células neuróglicas, describe en los animales jóvenes unas células de aspecto

epitelial, con núcleos fuchinófilos, á su juicio, de naturaleza secretoria.

Cutore (4) ha observado células de carácter epitelial, con inclusiones en su citoplasma, que limitan cavidades tubulares ó utriculares. Elementos linfáticos, que en los grandes mamíferos son numerosos y enmascaran los elementos epiteliales. Tejido conectivo que contribuye á la formación del cuerpo pineal, revistiendo su superficie é insinuándose en su espesor en forma de trabéculas. El conectivo contiene: fibras elásticas, vasos sanguíneos, lagunas linfáticas, células pigmentarias, redondas ó ramificadas, perteneciendo estas últimas, probablemente, á la categoría de Mastzellen.

Krabbe (15) se propuso, si por investigaciones anatómicas se podría llegar á la conclusión de si la glándula pineal del hombre adulto y senil es un órgano degenerado completamente, ó bien tiene alguna función. A los signos de involución descritos por los demás autores (concreciones, proliferación del tejido conectivo y placas neuróglicas con sus quistes) añaden las células que llaman de *deblai*, que dividen en tres grupos análogos á las células que reciben los productos de *deblai* de las demás partes del cerebro y que recibirían aquí las substancias albuminoides y lipoides. Por otra parte, encuentra indicios que hacen suponer una función á la glándula del hombre adulto ó la formación de bolas granulosas en el núcleo de las células pineales y la evacuación de sus granos en el protoplasma.

A favor de este modo de pensar aduce los siguientes datos: 1.º, la regeneración del núcleo después de haber evacuado la bola; 2.º, la existencia de procesos semejantes en otras glándulas del organismo (epidídimo, páncreas de la salamandra); 3.º, la continuación del proceso durante toda la vida adulta, sin que las células pineales desaparezcan. No espera de la investigación microscópica una solución al problema, esperándola por los métodos experimentales.

Finalmente, Biondi (16) ha teñido el conectivo de la epífisis del pollo, mediante el método de Golgi, del ácido arsenioso y las mitocondrias con el método de Segond.

El material utilizado por nosotros ha sido predominantemente la epífisis del hombre adulto en casos que no habían padecido de enfermedades nerviosas, con excepción de un caso de meningitis tuberculosa de siete años y algunos de epilepsia. Además, hemos examinado algunas glándulas de toro de cinco años y de carnero.

Los métodos de coloración empleados han sido los siguientes: Azul de toluidina, hematoxilina eosina, Van Giesson; Alzheimer con la hematoxilina Mallory, Heidenhain, Weigert, Bielschowsky y Cajal, y especialmente el método del tanino y la plata amoniacal ideado por uno de nos-

otros (17). Excepción hecha de la piridina y el alcohol amoniacal (método de Cajal), el material fué fijado en formol al 10 por 100 y cortado mediante el microtomo de congelación.

Desde el clásico trabajo de Dimitrowa se describe el tejido conectivo de la glándula pineal de los mamíferos como formando una red complicada de trabéculas que, partiendo de la pía-madre que recubre al órgano, aunque no totalmente, dividen su cuerpo en lobulillos ó folículos formados por las células características de la glándula, neuróglicas, secretoras y quizás nerviosas.

Ya Bizzozero mantiene la opinión de que los tabiques separatorios de los lobulillos no son paredes completas, sino que más bien son verdaderas trabéculas que permiten la continuidad del parénquima de unos y otros folículos. Esta lobulación tampoco es extensible á todo el órgano, pues existe, como afirma Dimitrowa, una zona en la que la organización glandular ha desaparecido, siendo sustituída por una red apretada de conectivo.

Las descripciones del conectivo dadas por Dimitrowa, reposan en observaciones hechas con ayuda del método de Van Giesson aplicado con ó sin una previa digestión artificial del parénquima de la glándula. Recientemente, Biondi (16), utilizando el método de reducción de la plata, según la modificación de Golgi, ha impregnado el tejido de la epífisis de las aves más completamente.

Nosotros hemos hecho uso para este objeto del procedimiento ideado por Achúcarro, y que antes se ha mencionado al referirnos en general á los métodos empleados en el curso de este trabajo.

Las imágenes obtenidas por este procedimiento resultan mucho más ricas en detalle y en contraste que lo que hemos podido ver en dibujos y descripciones de los otros autores. Como todo el resto de nuestro trabajo, fúndanse aquí nuestras observaciones principalmente en el examen de la epífisis humana; pero hemos tenido también ocasión de estudiar repetidas veces epífisis de carnero y de toro teñidas del mismo modo. En el hombre adulto la complicación estructural de la red conectiva es mucho mayor que en el carnero, y entre unos y otros casos existen variaciones considerables en lo que respecta á la abundancia y á la distribución de los haces conectivos, mientras que en las observaciones hechas en distintas epífisis de carnero se muestra una uniformidad más grande. Puede afirmarse que siempre, ó casi siempre, el tejido conectivo es más abundante en el hombre, y que á diferencia de lo que ocurre en el carnero, la trama conectiva no se limita á rodear los vasos, aislando así los folículos ó lobulillos, sino que se organiza en un sistema secundario intralobulillar, cuyas variedades describiremos á continuación.

El sistema conectivo fundamental arranca de la pía-madre del órgano y se extiende en su espesor guiado por los vasos y paquetes sanguíneos. Alrededor de los vasos, la túnica adventicia se encuentra casi en la totalidad de los casos que hemos examinado manifiestamente separada de lo restante de la pared del vaso, marcándose así claramente el espacio linfático de Virchow-Robin, del mismo modo que sucede en los vasos del siste-



Fig. 1.—Glándula pineal humana. Método del tanino y la plata amoniacal. Inmersión Zeiss, $^1/_{30}$. Oc. comp., 4.—La figura representa el tejido conectivo de la parte periférica de un corte. Los hilos conectivos forman en determinados parajes retículos finos de aspecto laminar. En otros sitios forman espacios extensos que incluyen células pineales no representadas en la figura. Las finas redes de aspecto membraniforme sólo se encuentran en el hombre y parecen constituir un fenómeno regresivo.

ma nervioso central. Entre unos y otros ejemplares de epífisis, existen variaciones considerables respecto á la dilatación de este espacio, que en algunos casos adquiere proporciones considerables. En epífisis que presentan muy marcados los fenómenos regresivos, se encuentran los vasos envueltos en los tabiques conectivos, formando paquetes y convolutos vasculares, de los que todos conocemos tantos ejemplos en las enfermedades

atróficas de la corteza cerebral. Cuando esto sucede, complícase notablemente la organización conectiva dentro de estos cordones vasculares.

De todos modos, rodeando al vaso ó á los vasos, se halla siempre una cubierta formada del entrelazamiento de los haces finos conectivos, y la cual sirve de aislamiento del cordón vascular y de los lobulillos del parénquima. Más tarde veremos, sin embargo, cómo este aislamiento no es completo, puesto que elementos de dentro del parénquima, como son los innumerables pies terminados por dilataciones ampuliformes alrededor

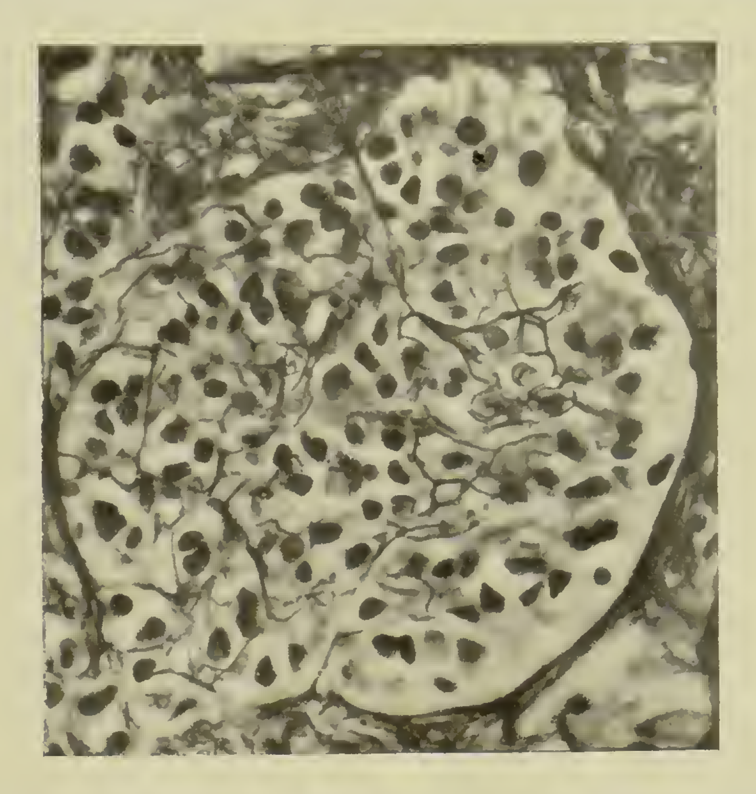


Fig. 2.—Glándula pineal humana. Método del tanino y la plata amoniacal. Objetivo de correc , 6 milímetros. Oc. de proy., 2. Microfotografía.—La figura representa un lobulillo pineal circunscrito por el armazón conectivo que rodea á los vasos y que es el único que representa los trabajos anteriores. En el espesor del lobulillo se ven fibras formando finas mallas, algunas de las cuales alojan un solo elemento celular. En algún caso estas mallas semejan á las que organizan los infiltrados perivasculares en la parálisis general.

de los vasos, encontrados por nosotros en algunos casos, atraviesan esta tupida barrera conectiva.

En las regiones periféricas de la glándula es frecuente observar una cierta imprecisión en la arquitectura lobulada del conectivo, redes finas con una tendencia marcada á una disposición membraniforme se extienden en esta región, obscureciendo en parte la estructura lobulada, continuándose, por otra parte, con trabéculas de lobulillos bien definidos. La figura 1 sirve de ejemplo de esta disposición. En el espesor del órgano es menos frecuente esta organización difusa; aquí los lobulillos están

bien limitados, pero de los tabiques limitantes arrancan casi en todos los lobulillos fibras penetrantes del parénquima, las cuales son muy abundantes y dan origen á organizaciones complicadas.

Contrastan los resultados obtenidos por nosotros en este punto con las descripciones de Biondi, el cual, al referirse al conectivo de la epífisis de las aves, dice: « El contenido del lobulillo en fibras conectivas es, sin embargo, muy exiguo; casi podríamos decir que no merece consideración especial ».

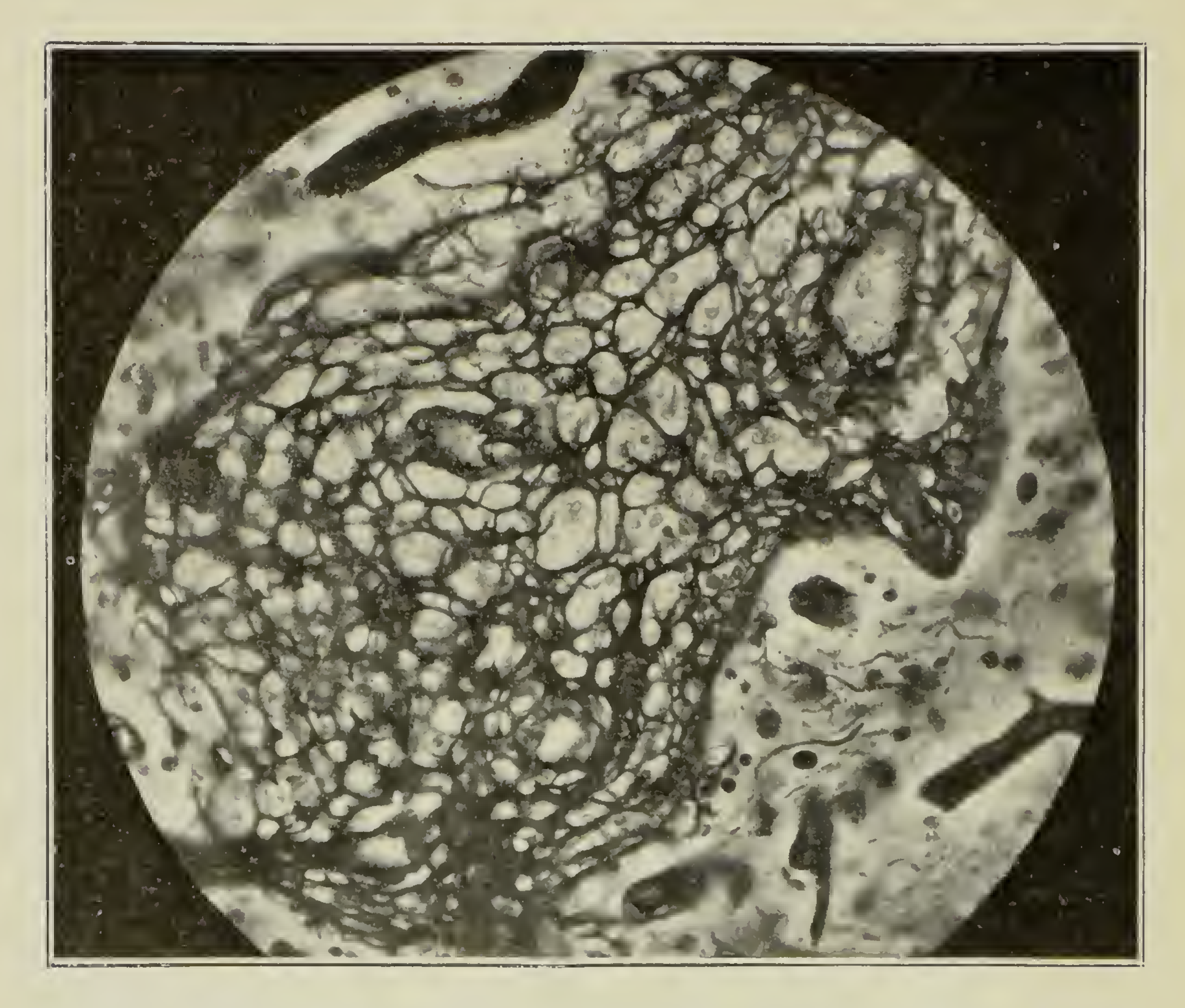


Fig. 3.—Corteza cerebral humana. Parálisis general. Método del tanino y la plata amoniacal. Microfotografía. Ob. de correc. Zeiss, 4 milímetros. Oc. de proyec., 2.—La figura representa una extensa red conectiva formada por la confluencia de las neoformaciones adventicias á varios vasos infiltrados. Las mallas circunscriben uno ó varios elementos linfoideos.

Estudiando nosotros este tejido conectivo intralobulillar en la pineal humana hemos creído poder establecer cuatro tipos de organización.

1.º *Trabéculas penetrantes no reticuladas.* —Las fibras que parten de la vaina que recubre los vasos atraviesan los lobulillos, formando un puente entre puntos opuestos de las paredes conectivas. Otras veces, es-

tos puentes se ven cortados á medio camino, estableciendo así una subdivisión incompleta del lobulillo.

2.° *Tejido reticulado de trabéculas finas* (fig. 2).—Las fibras penetrantes son en tales casos más numerosas, y se ramifican y anastomosan, tendiendo á la formación de una red, cuyas mallas son á veces tan estrechas, que sólo abarcan una célula del parénquima. Recuerda bastante esta disposición á la del tejido reticulado ó citógeno de los órganos linfoideos, así como también á algunas de las redes que hemos descrito nosotros alrededor de los vasos infiltrados en la parálisis general progresiva (véase en esta Revista la fig. 5, pág. 277, t. IX). Las redes que se forman en el espesor del lobulillo no alcanzan, sin embargo, la perfección de dibujo y la regularidad que ofrecen algunas de las perivasculares en la parálisis general (fig. 3).

3.° *Red de trabéculas gruesas y de organización más complejas.*— Parece como si las fibras se hubiesen complicado, formando cordones organizados á su vez por mallas secundarias (fig. 4).

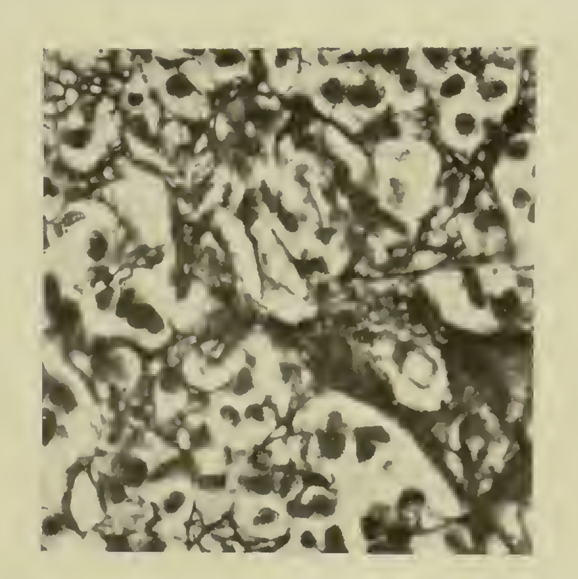


Fig. 4.—Glándula pineal humana. Método del tanino y la plata amoniacal. Microfotografía. Ob. de correc., 4 milímetros. Oc. de proyec., 2.—Cordones organizados por mallas secundarias. Estos cordones se encuentran en el espesor de los lobulillos que subdividen. Solamente representan una complicación ulterior en la organización del lobulillo reproducido en la figura 3.

4.° *Fibras ensortijadas.*— Finalmente, encontramos á menudo en el espesor del lobulillo gran número de fibras serpenteantes, revueltas, ensortijadas á modo de pámpanos ó zarcillos, las cuales recuerdan el aspecto de fibras elásticas. Estas fibras ensortijadas que desde luego llamaron nuestra atención en las primeras preparaciones observadas, no se encuentran tampoco en el carnero ni en el toro. La figura 5 muestra considerablemente aumentadas de tamaño algunas de las caprichosas trenzas y nudos que forman estas fibras.

No forman de todos modos una clase especial por su naturaleza de fibras intralobulillares, sino que, á veces, se continúan con fibras rectas penetrantes, ó forman parte de un complejo reticulado, del que interrumpen la regularidad. Las revueltas y rizos de estas formaciones nos han recordado á menudo las trenzas, nudos y ovillos vasculares tan bien descritos por Cerletti (18) en las cortezas cerebrales atróficas. Quizá también

tenga este ensortijamiento de las fibras conectivas un mecanismo patogenético semcjante, puesto que son más abundantes en epífisis, en las que la atrofia y demás fenómenos regresivos son más marcados.

En algunos lobulillos estas formas aquí descritas se presentan aisladas, mientras que en otros se encuentran mezcladas y en continuidad las unas con las otras, indicando así la identidad de su naturaleza.

Además de estas formas de arquitectura conectiva en el interior de la glándula se encuentran fácilmente parajes en los que toda lobulación ha desaparecido, como ya mencionó Dimitrowa. A diferencia de lo que sucede en la periferia de la glándula, donde la lobulación se sustituye por

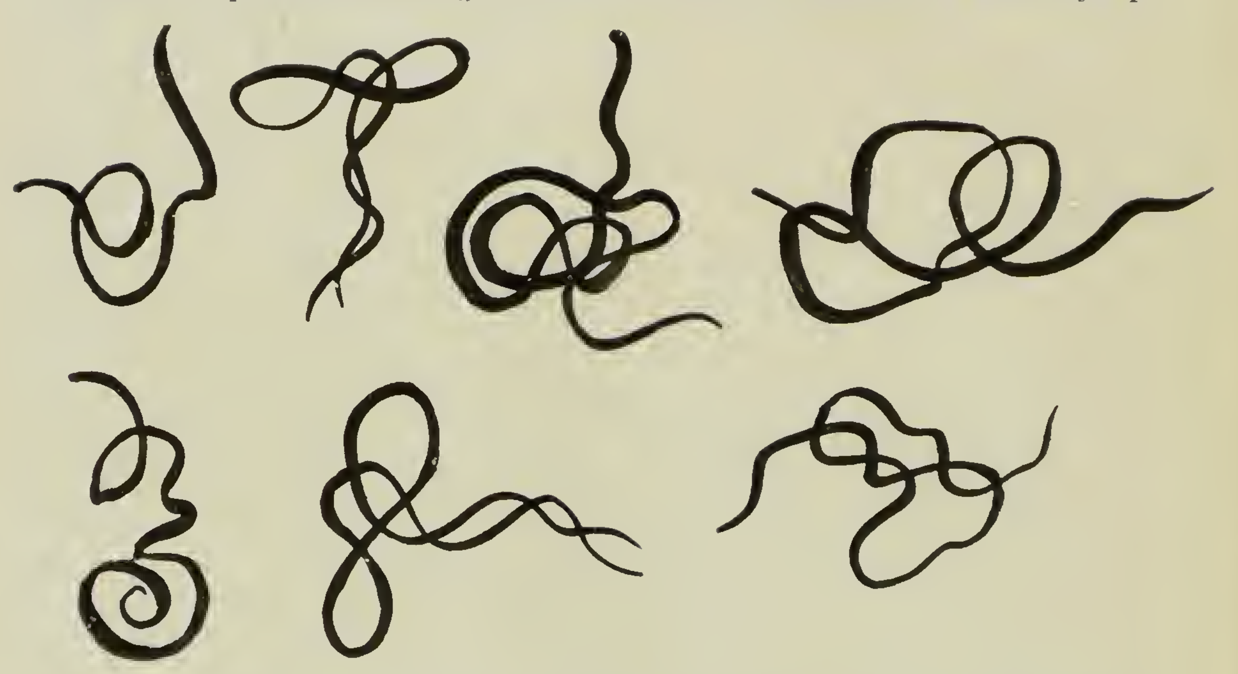


Fig. 5. — Glándula pineal humana. Método del tanino y la plata amoniacal. Fibras ensortijadas encontradas constantemente en los lobulillos de la pineal humana.— La figura, por necesidades de la demostración, aumenta notablemente el tamaño de estos convolutos fibrilares.

redes de finas fibras con disposición membraniforme, aquí las mallas están constituídas por tirantes espesos, como fácilmente puede verse en la microfotografía (fig. 6). A veces observamos en una misma preparación varias manchas escleróticas irregularmente implantadas en la trama glandular, y las cuales tienen el aspecto de cicatrices conectivas.

Comparada la organización conectiva de la glándula pineal del hombre con la del carnero y la del toro de cinco años, encuéntranse diferencias considerables. Si bien el plan general de la distribución del conectivo, partiendo de la pía-madre y rodeando los vasos es el mismo, existe en el hombre un sistema de conectivo intralobulillar, que varía en los casos, pero que tiene una gran importancia y existen también unas manchas escleróticas cicatriciales, que nunca, ó muy rara vez, se ven en nuestras

preparaciones de pineal de carnero ó de toro. Como más tarde veremos, todas estas modificaciones del tejido deben interpretarse, por lo menos en parte, como alteraciones regresivas de la epífisis humana.

Antes de pasar á la descripción de las estructuras constituyentes del lobulillo pineal nos quedan por mencionar algunos elementos celulares encontrados en los espacios perivasculares. Son éstos las células cebadas ó Mastzellen de Ehrlich; las células cianófilas ó Plasmazellen y las células granulo-grasientas ó Körnchenzellen encontradas únicamente en el hombre en nuestras investigaciones.

En varios de los últimos trabajos sobre la estructura de la glándula pineal, se consigna la existencia de ciertas células con granos basiófilos en su protoplasma, y que algunos autores sólo dudosamente y otros con seguridad, identifican con las células cebadas ó Mastzellen. Estas células se encuentran en todas las preparaciones hechas por nosotros, tanto en el hombre como en el toro, y no pueden menos de identificarse con las células cebadas, de las que tienen todos los caracteres. Cierto que en casos se ven células en las cuales los granos basiófilos no se detallan claramente, pero de todos modos, los ejemplos claros de las células cebadas abundan.

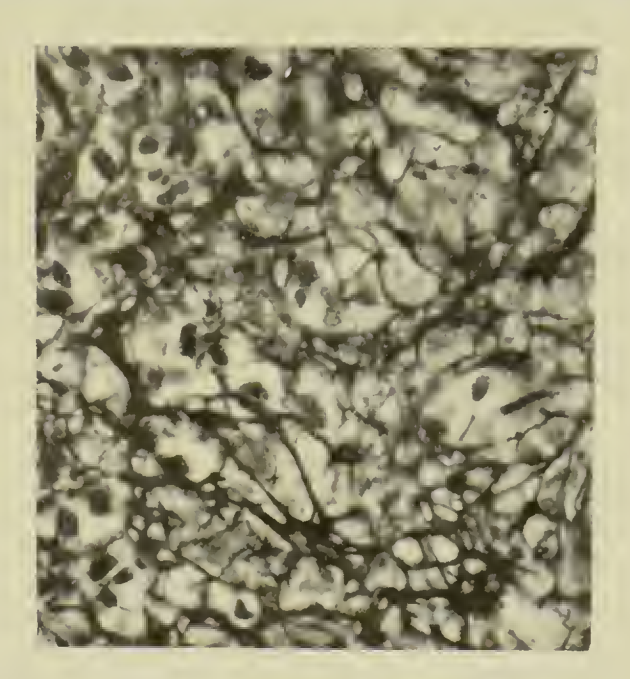


Fig. 6.—Glándula pineal humana. Método del tanino y la plata amoniacal. Microfotografía. Ob. de correc. 0,004. Oc. de proyec., 2.—La figura representa un trozo de glándula pineal en que ha desaparecido la estructura típica glandular, siendo sustituída por un retículo conectivo de trabéculas recias.

En nuestras observaciones sobre la pineal humana, variaba mucho la abundancia de estas células. En un caso de meningitis tuberculosa, el número era considerable. En el carnero las hemos encontrado casi en todas las preparaciones, aunque no en gran número, mientras que en el toro son numerosísimas alrededor de los vasos. En el toro, además, las células son de tamaño mayor, y quizá de granos más gruesos.

Alguna vez se encuentran células cebadas en el espesor de los lobulillos, pero esta localización es rara.

Las células cianófilas (Plasmazellen) no son tan constantes; pero, sin embargo, hemos podido encontrarlas, tanto en el hombre como en el car-

nero y en el toro. Son, en su mayoría, Plasmazellen típicas, con su disposición periférica de cromatina en el núcleo, con su protoplasma grumoso y metacromático, con su forma y tamaño conocidos.

Así como las células cebadas se presentan discretamente distribuídas en los espacios conectivos perivasculares, las Plasmazellen se ven frecuentemente en acúmulos circunscritos alrededor de un vaso. En estos acúmulos, á veces considerables, no existen ordinariamente otras células, ni linfocitos, ni células cebadas. Al encontrar nosotros tales infiltraciones en la epífisis humana, les atribuímos un carácter patológico, pero vista su existencia en el carnero y toro jóvenes y normales, no es posible admitir sin discusión esta interpretación.

En algunas pineales humanas, en las cuales los fenómenos regresivos, como son la retracción del parénquima, el desarrollo considerable del tejido conectivo intralobulillar, el curso tortuoso de los vasos y la amplitud de los espacios perivasculares, son manifiestos, se encuentran en estos espacios perivasculares abundantes células granuloadiposas ó Körnchenzellen, cargadas de granos amarillos y verdosos, como es corriente ver alrededor de los vasos cerebrales en cerebros atróficos arterioescleróticos y seniles.

Ni en el carnero ni en el toro hemos visto estas células.

En esta breve nota no nos proponemos hacer un estudio completo de los elementos estructurales de la epífisis; así, pues, sólo de pasada mencionamos estos elementos, notando también que, aunque nuestras investigaciones no han sido encaminadas hasta la fecha en estudio minucioso de las propiedades tintoriales de cada uno de los tipos celulares que se hallan en el conectivo de la epífisis, no hemos hallado nunca células como las que cita Kraabe, calificándolas de células de productos de desintegración metacromáticos, según Alzheimer.

Parte importantísima también en un estudio completo anatómico de la glándula pineal, sería el estudio de la producción de la arena cerebral ó acervulus, tan frecuente en la epífisis humana, y cuya localización inicial frecuente es el espacio conectivo perivascular. Abundante en el hombre, sobre todo en las epífisis que manifiestan tendencias involutivas, se ve rara vez en el carnero; y nosotros no lo hemos encontrado en el toro. Dejando este tema para estudiado en el trabajo completo que se propone publicar uno de nosotros, consideraremos ahora los elementos esenciales del órgano, es decir, las células y fibras contenidas en el espesor de los lobulillos.

Si examinamos la pineal del toro teñida con el azul de toluidina, vemos que el lobulillo se encuentra casi en su totalidad compuesto de unas células de tamaño como de unas veinte milésimas, con protoplasma abun-

dante y uniforme, teñido de rosa por el reactivo, y en el cual, á veces, se eneuentran inclusiones pigmentarias de color moreno, como de melanina. Estas eélulas eontienen un núcleo vesiculoso eon nueleolo bien determinado, rodeado de algunos corpúseulos cromáticos, con una tenue red de linina, y que en su totalidad easi más se pareee á un núcleo nervioso que á un núeleo de neuroglia. En la membrana nuclear no se perciben arrugas, y existe una uniformidad grande de tamaño y apariencia en easi todos los núcleos. Alguna vez, en pleno parénquima, se ve algún núeleo pequeño rodeado de exiguo protoplasma, eon mayor abundaneia de cromatina que los anteriormente descritos y que pudiera bien interpretarse eomo una célula conectiva, ó alguna perteneeiente á la pared de un vaso.

En el earnero, y utilizando el mismo método de teñido, las eélulas de los lobulillos no aparecen, ni tan grandes, ni tan bien limitadas en los contornos de su protoplasma. En las buenas preparaeiones de azul de toluidina, el protoplasma de las eélulas apareee como formando una red sineitial de mallas estreehas, en euyos nudos se eneuentran los núeleos. Son éstos de tamaño más redueido que los de la epífisis del toro; el aparato nueleolar, que en aquellas eélulas hemos deserito, no se presenta con la misma limpieza, y en la membrana nuelear se ve de vez en euando alguna arruga ó pliegue. Observando eon euidado alguno de estos cortes, no deja de eneontrarse algún núeleo arriñonado ó deprimido considerablemente en algún punto de la membrana nuelear. En preparaciones estudiadas eon algún detenimiento, se ve también en algún núeleo una bola débilmente teñida al lado del nueleolo.

En el hombre, las cosas toman diverso aspeeto; de unos á otros easos, encontramos difereneias considerables en la riqueza celular de los lobulillos y en la mayor ó menor retraeeión de los protoplasmas y de los núeleos. Tampoeo éstos manifiestan la uniformidad que hemos visto en el toro y en el earnero.

Desde haee tiempo se vienen admitiendo, según Dimitrowa, euatro elases de núeleos en las eélulas del parénquima de la glándula; dos variedades de núcleos claros y otras dos de núeleos obseuros. Es eierto que se ven entre los núeleos algunos de tipo más obseuro, que al mismo tiempo son más pequeños y que á veces tienen forma alargada. Estos núeleos son relativamente poeos; á veees son dependientes elaramente de las paredes vaseulares, y deben ser interpretados, á nuestro modo de ver, como perteneeientes al tejido interstieial ó vaseular de los lobulillos. En muy poco número se ven también alguna vez unos núeleos elaros y exeepcionalmente grandes, pobremente teñidos, los cuales, probablemente, están en relaeión con eiertas células de naturaleza no muy claramente estable-

cida, y de las cuales hablaremos más tarde con algún detalle. La mayoría de los núcleos de la substancia parenquimatosa de la glándula pineal, presenta caracteres que permiten agrupar las células á que pertenecen en una sola y única categoría. La mayor ó menor cantidad de substancia cromática, las dimensiones mayores ó menores, son caracteres de poca seguridad; en cambio, en casi todos los núcleos de la pineal humana se presentan dos cosas con constancia y son éstas : las arrugas nucleares y las bolas de Dimitrowa.

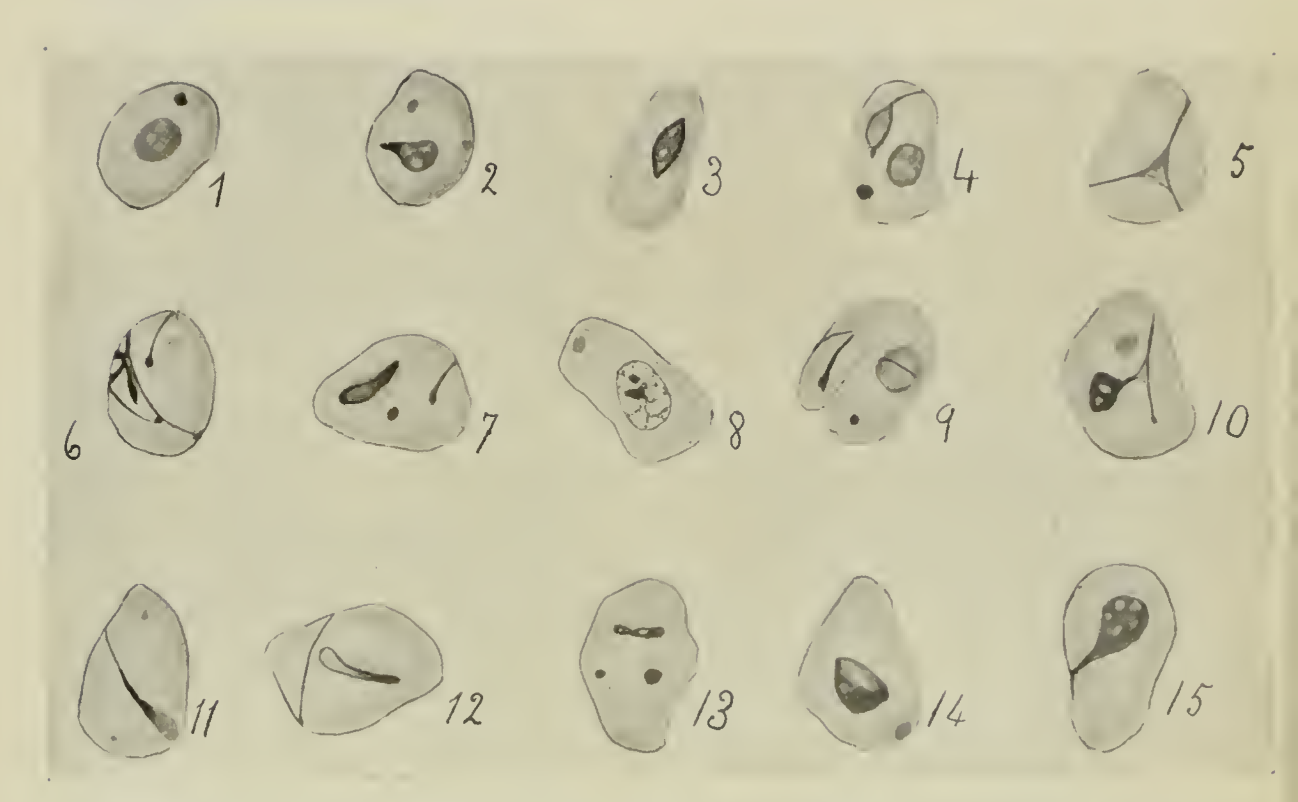


Fig. 7.—Glándula pineal humana. Azul de toluidina. La figura representa distintas modalidades de inclusiones en los núcleos de las células del parénquima.—1, bola con vacuolas; 2, bola con un alargamiento en contacto con la membrana; 3, inclusión ovalada limitida por bordes de la membrana; 4, dos inclusiones, una de ellas en continuidad con una arruga de la membrana; 5, confluencia de arrugas formando un triangulito que representa el primer momento de la inclusión; 6, arrugas múltiples; 7, arruga y cuerpo incluído en forma de coma; 8, inclusión complicada semejante á un núcleo; 10, 11, 12 y 15, fases de la invaginación de la membrana.

Dimitrowa y los autores que le han seguido hablan de núcleos arriñonados y con indentaciones, los cuales realmente se encuentran entre esta categoría de núcleos, pero no insisten suficientemente en presencia de las arrugas de la membrana; éstas son constantes ó casi constantes y tienen una gran importancia, puesto que su presencia nos ayuda á la interpretación de las bolas nucleares de Dimitrowa.

Las arrugas son completas ó incompletas; las unas solamente se disponen en un extremo ó en un polo del núcleo, mientras que las otras for-

man líneas que cruzan al núcleo en toda la superficie (fig. 7). En algunos núcleos fórmanse confluencias de las arrugas (fig. 7) (5 y 6). El color es el mismo que el de la membrana, aunque frecuentemente más intenso.

En las mismas células se encuentran unas inclusiones nucleares con gran variedad de formas, de las cuales quizá la más frecuente es la esférica, por lo que se explica el que los autores, desde Dimitrowa, las llamen bolas nucleares.

Según Dimitrowa, estas bolas se encuentran exclusivamente en el carnero, en el hombre y en el buey, pero sobre todo en el hombre adulto, en gran abundancia, advirtiendo á este propósito, que únicamente se encuentran estas bolas en los animales adultos, á lo que nosotros podemos añadir que son especialmente numerosas en aquellas glándulas humanas en las que existen marcados fenómenos regresivos (acervulus, retracción de los lobulillos, hiperplasia considerable del tejido conectivo intralobulillar, dilatación de los espacios perivasculares, etc.).

Según Dimitrowa, las bolas intranucleares serían homogéneas, tiñéndose en gris por el método de Weigert, en rosa por la safranina y en rojo obscuro por el método de Van Giesson. Kraabe ha estudiado recientemente los mismos órganos. Para este autor, las bolas son granulosas, se acercan á la membrana y, en un momento dado, vierten su contenido granuloso en el protoplasma, en donde se encuentran las granulaciones. Todo este proceso de excreción de la bola nuclear descrito por Kraabe, reposa sobre observaciones hechas con el método de Unna Pappenheim. Desdichadamente, las ilustraciones aportadas por este autor como demostración de las bolas y de este movimiento secretorio, no ayudan al lector en la representación del acto de excreción.

Examinadas estas inclusiones en las buenas preparaciones de azul de toluidina y en las del tanino y la plata amoniacal, se ve que de ordinario las bolas pequeñas son más obscuras y homogéneas, y que al hacerse de mayor tamaño, presentan vacuolas tales como las que se ven en los nucleolos de las células nerviosas, granulaciones y hasta, á veces, formaciones reticuladas con condensaciones en distintas partes del retículo y que les hacen semejantes á nuevos núcleos. Los núcleos 1, 2, 3, 4, 10 y 15 de la figura 7, contienen inclusiones con pequeñas vacuolas, y el núm. 8 de la misma figura es ejemplo de inclusión organizada.

Como anteriormente se ha mencionado, los autores han visto frecuentemente las bolas apoyadas en la membrana del núcleo, pero un dato que los autores descuidan es el de que la forma esférica de la inclusión no es constante ni mucho menos. Se ven á menudo inclusiones ovaladas, otras en forma de bastoncito espeso rematado por una bola, algunas en forma de casquete esférico, y lo que, para nuestro modo de ver las cosas, tiene

importancia, se encuentran todas estas formas muy frecuentemente en continuación, por medio de sus extremos alargados, con una de las arrugas nucleares á que antes nos hemos referido.

En la figura 7 se muestran varios núcleos, en los cuales puede seguirse la continuidad de las arrugas de la membrana. En el núcleo núm. 5 de la misma figura, puede verse cómo en la confluencia de un sistema de arrugas se establece un triangulito, teñido del mismo color que el protoplasma. En forma de bolas ó de palillos de tambor ó en otra de las descritas ó figuradas, no es difícil encontrar relación de continuidad entre las inclusiones y las arrugas ó invaginaciones de la membrana. La abundancia de las arrugas y su continuidad con las inclusiones, así como la variedad de formas de estas últimas, es asunto sobre el que no insisten mucho los autores y que, á nuestro juicio, tiene gran importancia para la interpretación de las inclusiones nucleares.

En las células nerviosas normales existen unas líneas teñidas como la membrana nuclear y que cruzan la superficie del núcleo. Desde hace mucho tiempo son conocidas estas lineas por la descripción de Nissl, quien las interpretó como arrugas de la membrana nuclear debidas á la retracción producida por el medio fijador, habiendo sido aceptada esta interpretación por los otros autores en general. Sea que estas arrugas dependan exclusivamente del fijador, ó sean ellas estructuras preexistentes, es el caso que se presentan con inusitada abundancia en ciertas condiciones patológicas, como ha mostrado muy especialmente Cerletti (19). Este autor nos presenta casos de núcleos extraordinariamente arrugados, en los cuales se localiza un complejo de pliegues en un polo del núcleo, el cual á veces se halla deprimido en tal punto, ofreciendo así una forma arriñonada.

En varios casos patológicos hemos podido comprobar nosotros las descripciones de Cerletti. En uno de ellos en que la mayoría de las células nerviosas de la médula espinal se hallaban en cromatolisis, los núcleos desviados á la periferia presentaban numerosas arrugas. Parecía en algunos otros casos como si la degeneración lipoide del protoplasma celular favoreciese la retracción nuclear con exhuberante formación de plegaduras.

Ni en los casos de Cerletti, ni en los que habíamos examinado hasta muy recientemente, se encontraban, sin embargo, bolas intranucleares que fuesen comparables á las que hemos descrito en la glándula pineal.

El Dr. Bonfiglio (20) ha descrito la presencia de unas bolas especiales en pleno carioplasma en diversas y graves enfermedades cerebrales, á las cuales no atribuyó ninguna interpretación determinada. Habiendo podido ser contempladas por nosotros estas bolas en preparaciones del pro·

pio Dr. Bonfiglio, nos parecen ser muy semejantes á las bolas intranucleares de la epífisis. Ni los cuerpos que nosotros hemos descrito en las células nerviosas del conejo rábico, ni las hipertrofias y proliferaciones de los nucleolos descritas por Hammond (21) y por Lafora (22), tienen ningún parecido con estas bolas especiales encontradas y señaladas por Bonfiglio.

Recientemente hemos tenido nosotros la suerte de encontrar un caso patológico en el cual las bolas de Bonfiglio abundan extraordinariamente en el interior del carioplasma de las células nerviosas. Se trata de un curioso tumor ganglioneuromatoso, que, originando en el cerebelo, forma relieve en el cuarto ventrículo, y que está constituído de células nerviosas pluripolares con grumos de Nissl y con neurofibrillas y por multitud de cilindros ejes mielínicos y amielínicos. Este caso ha de ser objeto de un estudio especial; pero por el momento daremos cuenta de las bolas intranucleares en él encontradas. Son indudablemente las mismas de la descripción de Bonfiglio, y al mismo tiempo muy semejantes á las que vemos en la glándula pineal humana, aunque mucho más favorables para la observación, dado el gran volumen que alcanzan en ocasiones.

En las preparaciones á la toluidina el nucleolo aparece intensamente teñido y la bola intranuclear (alguna vez son varias) se halla teñida próximamente de un matiz muy semejante al del protoplasma de la célula. El tamaño de estas inclusiones llega á veces hasta ocupar casi todo el núcleo, sucediendo que el nucleolo, rechazado contra la membrana nuclear, se modifica en su forma, ofreciendo aspecto aplastado. En la figura 8 hay uno de estos ejemplos. Otras veces la bola no ocupa tanto espacio dentro del núcleo, y muy frecuentemente se encuentra en relación con la membrana nuclear. En no pocos casos, como los representados en la figura, se observa cómo el núcleo presenta una invaginación de la membrana, dentro de la cual existe un acúmulo de protoplasma, de tal modo, que la idea se impone á nuestra observación de que las enormes bolas intranucleares aquí descritas resultan de la invaginación de la membrana y de la inclusión ó secuestro de una parte del protoplasma celular en el interior del núcleo.

El color y la estructura que presentan los grumos intranucleares refuerza esta manera de pensar, fruto de la observación de momentos de transición morfológicos. Con los varios métodos que hasta la fecha hemos utilizado, las bolas presentan siempre la misma coloración que el protoplasma. Las coloraciones con el azul de toluidina, con la hematoxilina y eosina, con el método de Mann, con y sin mordiente de ácido fosfomolibdico, el método de Alzheimer con la hematoxilina Mallory, y, en fin, el método del tanino y la plata amoniacal, todos producen el mismo resultado.

El secuestro protoplasmático intranuclear parece que sufre una serie de modificaciones degenerativas, terminando por su completa reabsorción, y dejando en el núcleo la vacuola vestigio de la presencia de la bola. El protoplasma invaginado, en un principio granuloso, se transforma poco á poco en una masa homogénea, limitada siempre por una línea precisa y teñida en todos los casos del color de la membrana nuclear y que representa la misma membrana invaginada. Más tarde aparecen vacuolas en el interior de la masa incluída; esta masa se retrae, toma una coloración cada vez más pálida, y finalmente, hasta cambia el matiz de coloración, terminando, como antes hemos dicho, por la reabsorción completa ó casi completa del grumo protoplasmático.

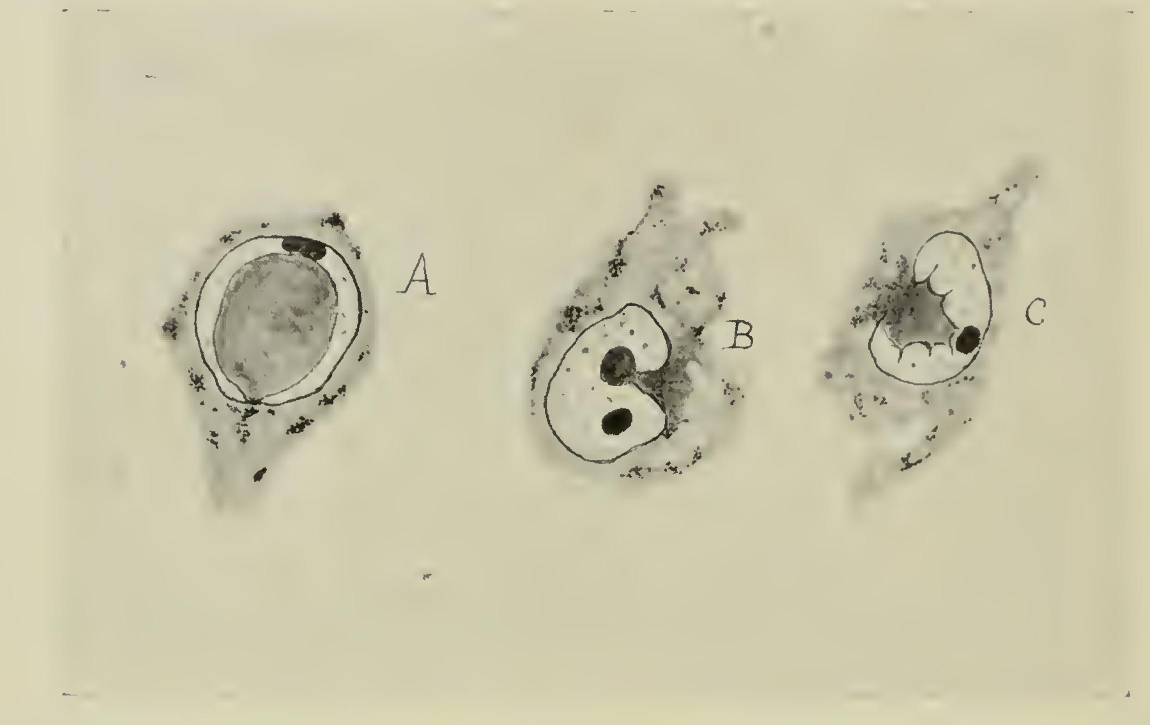


Fig. 8.—Tumor neuromatoso del 4.° ventrículo. Azul de toluidina. Bolas intranucleares y su formación.—A, bola llenando casi todo el núcleo y rechazando el nucleolo á un lado; B, invaginación de la membrana y condensación de la substancia cromática en la escotadura nuclear; C, núcleo formando boca, en la que se condensa el protoplasma.

Al mismo tiempo que vemos en estas células del neuroma ganglionar estas indentaciones é invaginaciones de la membrana nuclear, abundan en los mismos ó en vecinos núcleos las arrugas nucleares que, confluyendo, determinan á menudo verdaderas bocas ó estomas nucleares, en los cuales se deposita ya substancia cromática del protoplasma y que representan indudablemente una fase inicial del proceso que estamos describiendo.

Aunque en proporciones más mezquinas, dado el tamaño que tienen las células pineales del hombre, suceden allí todos los fenómenos que

aquí hemos descrito, de modo que no podemos menos de aceptar la identidad de proceso en uno y otro caso.

Sucediendo todo esto en las células nerviosas, en condiciones marcadamente patológicas, y en las cuales los fenómenos degenerativos y regresivos son tan abundantes, existiendo las observaciones de Bonfiglio referentes á la presencia de las mismas bolas en las células nerviosas en varios procesos cerebrales graves, existiendo en nuestro caso la concomitancia de bolas y arrugas nucleares de ambos casos y su continuidad, sabiéndose que las arrugas nucleares se presentan en gran número en el sistema nervioso, en los casos de procesos patológicos graves y degenerativos, presentándose también en las pineales que contienen muchas bolas manifestaciones regresivas patentes, como son el acervulus y la hiperplasia conectiva, siendo las bolas una estructura que aparece solamente en algunos animales adultos y muy especialmente en el hombre adulto y más aún en el viejo, ¿puede realmente mantenerse que se trate aquí de un hecho de secreción glandular? Parece que para aceptar una tal interpretación habrían de forzarse los hechos considerablemente, y sobre todo, habría de demostrarse tal proceso secretorio con una nitidez histológica y fisiológica bien superior á la que indican los trabajos que mantienen esta opinión. Más sensato parece, que viéndose esta estructura en medio y en relación de tantos datos involutivos, sea considerada simplemente como uno de ellos, y mientras otra demostración no se presenta, pensaremos nosotros que se trata aquí de una manifestación nueva y curiosa de la regresión de los núcleos. Perdidas las condiciones físicas de los núcleos por las abundantes arrugas de su membrana, adquieren nuevamente la primitiva tensión de la membrana en relación con el contenido nuclear por invaginación y exclusión de la membrana arrugada. Sería éste uno de tantos momentos de adaptación, vistos en los procesos degenerativos de muchas estructuras.

Como hemos visto por el breve resumen histórico que antecede, ya Weigert encontró, aplicando su método para la neuroglia en la epífisis, un plexo rico en fibrillas neuróglicas en los lobulillos de la glándula. Dimitrowa nos ha dado posteriormente figuras, en donde tanto en el hombre como en el buey la riqueza en fibrillas es considerable. Alguna vez se presentan verdaderos astrocitos bien formados, mientras que en general la relación de las fibrillas con los núcleos pineales no es fácil de precisar.

Tanto por el método de Heidenhain como por el de Alzheimer, y muy especialmente por el del tanino y la plata amoniacal, hemos confirmado nosotros estos datos, ya aportados por los otros autores, y sobre los cuales nada nuevo podemos añadir. Otro hecho que hemos confirmado es la

presencia en el toro de algunas fibras musculares estriadas de significación bien enigmática y que fueron descubiertas por Nicolas. También, y con el método de Heidenhain, hemos podido encontrar algunos manojos de fibras nerviosas meduladas en el espesor de la glándula.

Más interés tienen, sin embargo, los finos cilindros amedulados que se encuentran en número bastante crecido con el método de Cajal, fijación en piridina y con el método de Bielschowsky. En los espacios conectivos perivasculares es frecuente encontrar fascículos apretados de finas fibras ameduladas, pero éstas se encuentran en cantidades considerables, aunque no tan importantes en el espesor de los lobulillos como en los espacios conectivos alrededor de los vasos.



Fig. 9.— Glándula pineal humana. Método de Bielschowsky.— Pies terminales, algunos ramificados, y que proviniendo de las células epifisarias rodean á los vasos pequeños en el interior de los tabiques conectivos.

En estos mismos espacios, en la glándula pineal humana teñida con el Bielschowsky ó con el Cajal, se impregnan con notable preferencia innumerables piececillos rematados por botones, algunos de los cuales afectan estructura vacuolada, mostrándose en otros con poderosos aumentos una trama fibrilar en el espesor del botón terminal. Si bien muchas de las fibras rematan en botones singulares, existen muchas terminaciones que se bifurcan y ramifican ulteriormente, resolviéndose en arborizaciones terminadas á su vez por botones parivasculares.

En la figura 9 representamos un paquete de vasos pequeños capilares ó precapilares alojados en uno de los cordones conectivos interlobulillares; algunos botones terminales proceden de fibras que, durante algún trayecto, llevan dirección longitudinal respecto á los vasos; pero en general abordan las fibras á los vasos perpendicularmente y proceden del interior de los lobulillos, penetrando la barrera conectiva que separa el espacio perivascular del parénquima de la glándula.

Ya Cionini, utilizando el método de Golgi, demostró en el parénquima de la glándula ciertas células estrelladas, una de cuyas prolongaciones remataba en la pared de un vaso próximo á favor de un pie cónico, semejante á los que se ven en las células neuróglicas, y unido á esto el que

las dichas células estrelladas no ofrecían ninguna prolongación que pudiese interpretarse como un cilindro-eje, parecía indicar que se tratase realmente de células de neuroglia.

Posteriormente, Zancla (23), utilizando el método de Cajal, encontró, según parece, las mismas células, aunque más abundantes, pero rematando



Fig. 10.—Glándula pineal humana. Método de Bielschowsky.—Células pluripolares de naturaleza nerviosa probablemente, encontradas en los tabiques conectivos perivasales y en los lobulillos de la epífisis.

también por piececillos cónicos singulares alrededor de los vasos. A semejanza de Cionini, interpretó también este autor estas células como elementos neuróglicos.

Es indudable que unas y otras deben corresponder á las que ya hace tiempo encontró Cajal en el conario del ratón y que él más bien conside

raba como de naturaleza nerviosa, aunque tampoco pudo demostrar en ellas la presencia de un cilindro del eje.

En nuestras preparaciones por los métodos citados se presentan impregnadas dos clases de células: unas pequeñas con tres ó cuatro prolongaciones finas y fibrilares, de las cuales alguna atraviesa la pared conectiva perilobulillar para terminarse en maza alrededor de los vasos, y otras, algo mayores, con prolongaciones más complicadas, como son las representadas en la figura 10. En algunas de estas células adviértese claramente una disposición semejante á las de las neurofibrillas protoplas-



Fig. 11. — Glándula pineal humana. Célula del espacio conectivo perivascular rodeando á un vaso.

máticas, mientras que en las primeras, que á nuestro modo de ver son las descritas por Zancla, lo exiguo del protoplasma no permite ver más que alguna que otra fibrilla cerca del núcleo. Las células de protoplasma más abundante y prolongaciones múltiples presentan extrañas ramificaciones en la terminación de estas prolongaciones. Situadas muy cerca de la pared conectiva del lobulillo envían una ó varias prolongaciones á los vasos, los cuales, después de atravesar la pared conectiva, resuelven en ramificaciones finas terminadas por remates ampuliformes, como los que ya hemos descrito.

Estas células son menos numerosas que las primeras, pero no sólo se encuentran en el espesor del lobulillo y más bien en sus bordes, sino que se las ve en el interior de los espacios perivasculares conectivos, rodean-

do á los vasos y terminando sus prolongaciones sobre los vasos mismos.

En la figura 11 vemos una de estas células, que por la parte inferior abrazaba á un vaso cortado transversalmente.

La extraña forma de estas células no permite de un modo seguro definir su naturaleza; pero, sin embargo, dada la frecuencia de finas hebras dispuestas en retículo en su protoplasma á modo de neurofibrillas, dada una cierta semejanza de forma con las células multipolares del simpático, nos inclinamos á creer que se trata aquí de células simpáticas semejantes á las intersticiales de las glándulas y á las perivasculares descritas por Cajal y otros autores. Respecto á la forma de ramificaciones de las prolongaciones ampuliformes, no es posible determinar si no influye aquí algún fenómeno regresivo ó patológico, dado que sólo hemos encontrado estas células en el hombre adulto y en pineales en que se veían fenómenos de involución.

Como resumen á esta breve nota, se imponen las siguientes conclusiones:

El tejido conectivo de la epífisis humana, estudiado con el método del tanino y de la plata amoniacal, presenta además del sistema de tabiques interlobulillares, un sistema de organización en el interior de los lobulillos, según distintos tipos más arriba establecidos.

Además de células cebadas de Ehrlich se encuentran células cianófilas ó Plasmazellen en las epífisis del hombre, del toro y del carnero.

Los lobulillos epifisarios encierran un plexo neuróglico considerable en las tres especies examinadas.

Las bolas é inclusiones intranucleares descritas por los autores, no pueden aceptarse como manifestaciones de naturaleza secretoria; por su semejanza con las bolas encontradas en las células nerviosas, en procesos patológicos y degenerativos, por su coexistencia con otras manifestaciones regresivas, por su continuidad con las arrugas de la membrana nuclear, etc., deben considerarse como fenómenos de regresión nuclear, debidos á la invaginación é inclusión intranuclear de la membrana.

En la periferia de los lobulillos y en el espacio conectivo perivascular, se encuentran células con múltiples prolongaciones terminadas por botones alrededor de los vasos y que contienen fibrillas en su protoplasma, y que parecen células nerviosas de naturaleza simpática.

BIBLIOGRAFÍA

(1) *Pellizzi:* La sindrome epifisaria «macrogenitosomia precoce». *Rivista ital. di Neurol. Psich. ed. Elettrot.*, f. 3, 1910.

(2) *Dimitrowa:* Recherches sur la structure de la glande pinéale chez quelques mammifères. *Le Nevraxe*, vol. II, pág. 3.

(3) *Studnicka:* Die Parietalorgane. Lehrbuch der vergleichenden mikroscopischen Anatomie der Werbeltiere. Jena, 1905.

(4) *Cutore:* Il corpo pineale di alcuni mammiferi. *Archivio di Anatomia e di Embriologia*, fasc. 3 y 4, vol. IX.

(5) *Bizzozero:* Beiträg zur Kenntniss des Baues der Zirbeldrüse. *Centralblatt f. d. med. Wissenschaft*, 1891.

(6) *Meynert:* Stricker's Handbuch der Selne von den Geweben. Leipzig, 1891. (Citado por Dimitrowa).

(7) *Hagemann:* Uber den Bau des Conarium. *Archiv. f. Anat. Physiol. u. Wissenschaft.* Medozen, 1872.

(8) *Henle:* Handbuch der Nervenlehr, 1899.

(9) *Cionini:* Sulla struttura della ghiandola pineale. *Riv. sperim. di Freniatria e di Med. legale*, vol. II.

(10) *Weigert:* Beiträg zur kenntnis normalen menschlichen Neuroglia. Frankfurt, 1895.

(11) *R. y Cajal:* Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados, tomo II, pág. 758. Madrid, 1904.

COSTANTINI (12) *Constantini:* Intorno ad alcune particolaritá di struttura della ghiandola pineale. *Pathologica*, núm. 2, 1910.

(13) *Galasescu et Urechia:* Les cellules accidophiles de la glande pinéale. C. R. de la Soc. de Biol., vol. 68, 1910.

(14) *Sarteschi:* Ricerche citologische sulla ghiandola pineale. *Folia neurobiologica*, núm. 4, 1910.

(15) *Krabbe:* Sur la glande pinéale chez l'homme. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, núm. 4, 1911.

(16) *Biondi:* Histologische Beobachtungen an der Zirbeldrüse. *Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psychiatrie.* Bd. IX, H. 1, 1912.

(17) *N. Achúcarro:* Darstellung von neugebildeten Fasern des Bindegewebes in Hirurinde eines Falles von progressives Paralyse, durch eine neeu Tannin. Silbermethode. *Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psychiatrie.* Bd. VII, H. 4.

(18) *Cerletti:* Die Gefässvermehrung im Zentralnervensystem. *Histol. u. Histopat. Arbeiten.* Bd. IV, H. 1, 1910.

(19) *Cerletti:* Zur Pathologie der Ganglienzellenkerne. *Folia Neurobiologica.* Bd. 5, H. 8.

(20) *Bonfiglio:* Speciale reperto nel nucleo delle cellule nervose. Congreso della Societá freniatrica ital. Perugia, 3-7 Mrggio, 1911.

(21) *S. Hammond:* Some peculiars nucleolar and cell alterations in the ganglion cells of the cerebral cortex. *Journal of Psychol. u. Neurol.* Bd. XVIII, S. 102.

(22) *R. Lafora:* Histopathological report of a case of poliomyelitis anterior epidemica. *Report of the poliomyel comittee of the Medical Association of the District.*

(23) *A. Zancla:* Sulla fine struttura del conarium umano. *Archiv. di Anatom. pathol. e. Scienze affini*, fasc. II, vol. II.

—— ···≻≺··· ——